

了国外对中药的认识,也有其科学的方面,只有从国外的视角来重新了解中药,认识中药,以西方国家发展医药的方式来解释有传统特色的中医中药理论,使中药为他们所接受认可,符合其对药品进口的要求,才能真正的实现中药现代化、

国际化。

参考文献:

- [1] 宋立平,金兆祥,徐晓阳,等.日本汉方药注册介绍[J].中草药,2008,39(11):附1-附5.

人参皂苷的药动学研究进展

韩冬¹,张铁军²,唐铖³,田成旺^{2*}

(1. 天津中医药大学,天津 300193; 2. 天津药物研究院,天津 300193; 3. 天津医科大学,天津 300070)

摘要:综述了人参皂苷的药动学研究进展,分别介绍了人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rb₂、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rg₂、人参皂苷 Rg₃、人参皂苷 Rh₂ 的药物动力学的研究和人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rb₂、人参皂苷 Rc、人参皂苷 Rd、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rg₂、人参皂苷 Rg₃ 的代谢研究,并对人参的药动学进行了展望。

关键词:人参;人参皂苷;药物动力学

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)02-附1-03

人参是五加科(Araliaceae)人参属植物人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer 的干燥根,具有大补元气、补脾益肺、生津、安神益智等功效。在我国是最常用的药物之一,并有很好的临床疗效。人参中含有多类型化学成分^[1],如皂苷类、挥发油类、多糖类、氨基酸和多肽类、微量元素等,其中人参皂苷是主要的活性成分。人参皂苷属于三萜类皂苷,目前可分为3类:一类为原人参二醇型,主要有人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rc、Rd、Rh₂等;二类为原人参三醇型,有人参皂苷 Re、Rf、Rg₁、Rg₂、Rh₁等;三类为齐墩果酸型,有人参皂苷 Ro、Rh₃、Ri、Fi等。近年来,对于人参化学成分的药动学的研究成为热点,本文对人参皂苷的药动学、代谢研究进展进行综述。

1 人参皂苷药动学研究

1.1 人参皂苷 Rb₁: Odani 等^[2]给大鼠 iv 人参皂苷 Rb₁ 5 mg/kg, 5 min 后在肾、心、肝中的分布量分别为(9.0 ± 1.6)、(5.3 ± 0.9)、(2.9 ± 0.6) μg/g; 肺中分布量为(3.3 ± 0.5) μg/g, 在30~60 min 达最大,为5.0 μg/g; 脑中和脾中分布量低于0.5 μg/g, 5 min 后检测不到人参皂苷 Rb₁ 的存在。给药后48 h内,大部分人参皂苷 Rb₁ 在尿中排泄掉,几乎不经胆汁排泄。测得人参皂苷 Rb₁ 的动力学特点符合两室模型, $t_{1/2(\alpha)}$ = 11.6 min, $t_{1/2(\beta)}$ = 14.5 h。

1.2 人参皂苷 Rb₂: Takino 等^[3]给大鼠 ig 人参皂苷 Rb₂ [12-³H] 100 mg/kg, 结果 t_{max} = 12 h, C_{max} = 3.55 μg/mL。在肝、肾、肺、心、脾、脑等组织中广泛分布,肝中分布量最大,其次为肾。给药后24 h, 尿和粪便的排泄率为给药量的2.3%和84.3%, 48 h后为3.0%和87.3%。由于采用放射性分析法,所以放射性包括了人参皂苷 Rb₂ 原型药物和代谢产物的放射性。

1.3 人参皂苷 Re: 彭纓等^[4]研究了人参皂苷 Re 在大鼠体内的经时过程并计算药动学参数,采用 HPLC 法测定大鼠 iv 给药后血浆中人参皂苷 Re 的血药质量浓度,用 3P87 药

动学程序求算其药动学参数。结果3种不同剂量(20、30、40 mg/kg)的人参皂苷 Re, 药动学特点均成双隔室模型, $t_{1/2(\alpha)}$ 分别为6.505、6.817、4.499 min, $t_{1/2(\beta)}$ 分别为28.96、30.49、27.57 min, AUC 分别为599.31、1025.65、1415.7 mg·min/L。结果表明主要动力学参数十分相近,且 AUC 随剂量增加而成比例增加,说明在此剂量范围内人参皂苷 Re 的消除为线性动力学。

1.4 人参皂苷 Rg₁: Odani 等^[5]采用 TLC 法对人参皂苷 Rg₁ 在大鼠体内的药动学进行了研究。大鼠 ig 人参皂苷 Rg₁ 100 mg/kg, 于给药后15 min 检测到血浆中含有 Rg₁, 并于30 min 达到峰值(0.9 μg/mL), 6 h 后检测不到。在胃和小肠, 15 min 后仍有(42.3 ± 1.6)%和(35.6 ± 4.3)%的 Rg₁; 30 min 后,大部分的 Rg₁ 推进到了小肠,此时,大肠中有(56.7 ± 5)%的 Rg₁。大鼠 iv 人参皂苷 Rg₁ 5 mg/kg, 2 min 时的血药质量浓度为(8.9 ± 1.0) μg/mL, 60 min 后检测不到,其口服生物利用度仅有1.9%。霍玉书等^[6]给小鼠 iv ³H-Rg₁ 后,证明其药动学呈三室模型, $t_{1/2(\alpha)}$ 为0.07 h, $t_{1/2(\beta)}$ 为0.87 h, $t_{1/2(\gamma)}$ 为25 h。生物利用度为49%,比前者报道的要高。原因主要是氚标记法测定的是原形药物和代谢物的总浓度,而 TLC 法只测定原形药物,所以氚标记法测得生物利用度较高。但是 Rg₁ 生物利用度确实较低是事实。

1.5 人参皂苷 Rg₂: 用 HPLC 法对人参皂苷 Rg₂ 在大鼠体内的药动学进行研究,结果表明人参皂苷 Rg₂ 在大鼠体内的分布呈开放的二房室模型, $t_{1/2\alpha}$ = 4.8 min, $t_{1/2\beta}$ = 10.8 min, 给药40 min 时血清中测不到人参皂苷 Rg₂。人参皂苷 Rg₂ 在肝肾中分布较多,在心脏中没有分布。该药的原形药物经胆汁排泄较多,3 h 累积排泄量为给药量的30.4%;经肾排泄极少,12 h 累积排泄量为给药量的2.7%。提示该药进入人体内绝大部分被代谢^[7]。

1.6 人参皂苷 Rg₃: 庞焕等^[8]研究 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 人

体药动学。结果 8 名健康志愿者单剂量口服 3.2 mg/kg 人参皂苷 Rg_3 , 迅速吸收, 血浆药物浓度呈快 α 相, 慢 β 相衰减, 其药时曲线符合口服吸收有滞后时间二房室模型, t_{max} 为 (0.66 ± 0.10) h, C_{max} 为 (16 ± 6) ng/mL, $t_{1/2(\alpha)}$ 为 (0.46 ± 0.12) h, $t_{1/2(\beta)}$ 为 (4.9 ± 1.1) h。说明 20(R)-人参皂苷 Rg_3 分布和血浆消除都较快; 6 名健康志愿者单剂量口服 0.8 mg/kg 人参皂苷 Rg_3 , 血药质量浓度低, 在给药后 30 min 血浆中可检测到 20(R)-人参皂苷 Rg_3 , 1 h 达峰, 为 (4.4 ± 0.8) ng/mL。大剂量组人参皂苷 Rg_3 (3.2 mg/kg) 的 C_{max} 实测值为 (18.5 ± 6.9) ng/mL, 近似为小剂量组 (0.8 mg/kg) C_{max} 实测值的 4 倍, 而大剂量组的给药剂量恰为小剂量组的 4 倍, 随剂量增大, C_{max} 成正比增大, 说明在所试剂量范围内人参皂苷 Rg_3 属于一级动力学吸收、消除过程。

1.7 人参皂苷 Rh_2 : 顾轶等^[9]对 20(R)-人参皂苷 Rh_2 在 Beagle 犬体内的药动学进行研究。分别给犬单剂量 iv (0.1 mg/kg) 或 ig (1 mg/kg) 20(R)-人参皂苷 Rh_2 , 结果 iv 后主要药动学参数 $t_{1/2}$ 、CL、 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (8.0 ± 2.8) h、 (0.1 ± 0.03) L/(kg·h)、 (857.0 ± 209.6) ng·h/mL; ig 后主要药动学参数 t_{max} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (2.6 ± 1.3) h、 (371.0 ± 199.6) ng/mL、 (5.8 ± 2.6) h、 (1215.7 ± 598.6) ng·h/mL。绝对生物利用度为 $(16.1 \pm 11.3)\%$ 。20(R)-人参皂苷 Rh_2 iv 的血药浓度过程符合三房室模型, 同时末端消除半衰期都较长, 这提示了其在体内可能有一定程度的蓄积; 而 ig 符合二房室模型, 这可能由于浓度过低没有显示出差异所致。

2 人参皂苷的代谢研究

2.1 人参皂苷 Rb_1 : 陈昕等^[10]对人参皂苷 Rb_1 的代谢进行了研究。离体培养人肠内菌对人参皂苷 Rb_1 的代谢产物经 TLC 鉴定, 随着代谢时间的延长相继出现 4 种代谢产物, 分别为人参皂苷 Rd 、人参皂苷 Rg_3 、人参皂苷 Rh_2 、20(S)-原人参二醇。离体培养大鼠肠内菌对人参皂苷 Rb_1 的代谢产物与离体培养人肠内菌对人参皂苷 Rb_1 的代谢产物相同。但大鼠肠内菌对人参皂苷 Rb_1 代谢 48 h 的代谢物中已经检测不到人参皂苷 Rd 和 Rg_3 。提示离体培养大鼠肠内菌的代谢作用较强。在体条件下大鼠肠内菌对人参皂苷 Rb_1 的代谢, 用 TLC 方法在粪中未检测到人参皂苷 Rb_1 及其代谢产物, 但采用 ES/MS 方法在 4、6 h 的代谢物中检测到了人参皂苷 Rb_1 及其代谢产物 Rd 、 Rg_3 和 F_2 。推断人参皂苷 Rb_1 的代谢模式可能为: $Rb_1 \rightarrow Rd \rightarrow F_2 \rightarrow$ 化合物 WK (C-WK) $\rightarrow$ 20(S)-原人参二醇。

2.2 人参皂苷 Rb_2 : 大鼠 ig 人参皂苷 Rb_2 100 mg/kg 后 6 h, 在大肠中得到 6 个代谢产物, 分别为人参皂苷 Rd 、3-O- β -D-吡喃葡萄糖基-20-O- $[(\alpha$ -L-吡喃阿拉伯糖基 (1 $\rightarrow$ 6)- β -D-吡喃葡萄糖基)-20(S)-原人参二醇 (GAG-Ppd)、人参皂苷 F_2 、20-O- $[(\alpha$ -L-吡喃阿拉伯糖基 (1 $\rightarrow$ 6)- β -D-吡喃葡萄糖基)-20(S)-原人参二醇、化合物 WK 和 25-氢过氧基-23-烯人参皂苷 Rb_2 。大鼠 ig 人参皂苷 Rb_2 100 mg/kg 后 1.5 h, 在胃中得到 4 种与人参皂苷 Rb_2 的大鼠盲肠内细胞代谢氧化

产物相同的代谢产物分别为人参皂苷 Rd 、25-氢过氧基-23-烯人参皂苷 Rb_2 、GAG-Ppd 和 GA-Ppd^[11,12]。

2.3 人参皂苷 Rc : 将人参皂苷 Rc 与人肠内菌一起温培养, 发现了 3 种代谢产物, 其中已鉴定的为 20-O- β -D-吡喃葡萄糖基-20(S)-原人参二醇 () 和 20-O- $[(\alpha$ -L-吡喃阿拉伯糖基 (1 $\rightarrow$ 6)- β -D-吡喃葡萄糖基)-20(S)-原人参二醇 (); 当培养 3 和 6 h, 仅产生未鉴定的代谢产物 和 , 并且有原型化合物存在; 当培养 9 h, 和 同时存在, 不存在原型化合物; 当培养 12 和 24 h, 仅检出代谢产物 和 。因此, 推测人参皂苷 Rc 的代谢途径可能为人参皂苷 $Rc \rightarrow \rightarrow$ ^[13,14]。

2.4 人参皂苷 Rd : 人肠内菌可将人参皂苷 Rd 转化为 3 个产物, 其中一个为人参皂苷化合物 WK^[14]。杨柳等^[15]也研究了人参皂苷 Rd 的体内代谢, 发现通过 ig 和 iv 大鼠人参皂苷 Rd , 在给药后 0~24 h 尿样中找到 7 种原药的代谢产物, 氧化、水解、结合及异构化代谢反应是人参皂苷 Rd 的主要代谢转化途径。代谢产物和代谢转化途径的阐明可为寻找人参皂苷 Rd 及其同类化合物在体内的生物活性形式起到重要作用。

2.5 人参皂苷 Re : 人肠内菌可转化人参皂苷 Re 产生两种代谢产物, 分别为人参皂苷 Rg_1 和 20(S)-原人参三醇。培养 3 h, 人参皂苷 Re 仍以原型状态存在; 6、9、12 h 出现人参皂苷 Rg_1 ; 24 h, 仅能检出 20(S)-原人参三醇。当人参皂苷 Re 与从人肠内细菌分离得到的一株菌株温培养时, 产生 3 种转化产物^[13,14]。Bae 等^[16]也研究发现人肠内菌丛可将 20(S)-人参皂苷 Re 转化成 20(S)-人参皂苷 Rg_1 、20(S)-人参皂苷 Rg_2 、20(S)-人参皂苷 F_1 、20(S)-人参皂苷 Rh_1 和 20(S)-原人参三醇。

2.6 人参皂苷 Rg_1 : 在离体条件下, 人参皂苷 Rg_1 被人肠内菌代谢较缓慢, 16 h 后, 才相继出现人参皂苷 Rh_1 和 20(S)-原人参二醇; 48 h 后, 即检测不到原形药物。在相同条件下, 离体大鼠肠内菌的代谢速度比人要快, 在 12 h 即出现代谢产物, 且除了与人相同的代谢产物外, 还出现 1 个代谢产物, 其 R_f 值与人参皂苷 Rh_1 相近, 用 ES/MS 检测其相对分子质量也相同, 推测此物质为 Rh_1 的同分异构体 F_1 。给大鼠 ig 人参皂苷 Rg_1 后, 用 TLC 及 ES/MS 检测到的结果与离体实验相同。在人体内, 人参皂苷 Rg_1 则转化为 Rh_1 及 20(S)-原人参二醇^[17]。Odani 等^[5,18,19]也进行了研究, 发现大鼠 ig 人参皂苷 Rg_1 100 mg/kg 后 30 min, 在胃中发现 3 个代谢产物, 分别为人参皂苷 Rh_1 、24-氢-25-羟基-人参皂苷 Rh_1 和 1 个未鉴定结构的代谢产物, 但是每种代谢产物又是两个代谢产物的混合物, 差别仅在手性 C_{20} 原子上。6 h 后, 在大肠中检测到两个代谢产物为人参皂苷 F_1 和 Rh_1 。

2.7 人参皂苷 Rg_2 : 将人参皂苷 Rg_2 与大鼠胃液温孵, 可检出 4 种转化产物: 20(S)-人参皂苷 Rg_2 、20(S)-人参皂苷 Rh_1 、20(S)-原人参二醇和 24-氢-25-羟基-20(S) 人参皂苷 Rg_2 。将这 4 种代谢产物再与大鼠肠液温孵培养, 每个又可产生两个转化产物^[20]。

2.8 人参皂苷 Rg_3 : 将 20(S)-人参皂苷 Rg_3 与人新鲜粪便

在厌氧条件下温孵培养 24 h, 可检出两种代谢产物: 20(S)-人参皂苷 Rh₂ 和 20(S)-原人参二醇; 将 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 与人新鲜粪便在厌氧条件下温孵培养 72 h, 也得到两个代谢产物: 20(R)-人参皂苷 Rh₂ 和 20(R)-原人参二醇^[21]。

3 结语

目前对于人参皂苷的药动学研究虽然还不太完全, 但已为人参和其他甾体皂苷的药物代谢和药物动力学研究提供了有益的实验方法和实验证据, 相信随着药效基础研究、药理研究和分析手段的发展, 人参皂苷的体内过程将进一步明确, 为人参皂苷应用开拓广阔的前景。

参考文献:

- [1] 黎阳, 张铁军, 刘素香, 等. 人参的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(1): 164-附 2.
- [2] Odani T, Tanizawa H, Takino Y. Studies on the absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. The absorption, distribution and excretion of ginsenoside-Rg₁ in the rats [J]. Chem Pharm Bull, 1983, 31(3): 1059-1066.
- [3] Takino Y, WKarikura M, Hirata T, et al. Studies on distribution and excretion of ginsenoside-Rb₂ in rats after oral administration [J]. Ginseng Rev, 1993(16): 36-40.
- [4] 彭纓, 王淑君, 潘卫三, 等. 人参皂苷 Re 大鼠体内药物动力学研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(4): 197-200.
- [5] Odani T, Tanizawa H, Takino Y. Studies on the absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. The absorption, distribution and excretion of ginsenoside-Rg₁ in rats [J]. Chem Pharm Bull, 1983, 31(1): 292-298.
- [6] 霍玉书, 张树臣. [³H]人参皂苷单体 Rg₁ 药物动力学及体内分布 [J]. 中国药理学报, 1986, 7(6): 519-521.
- [7] 杨秀伟. 中药成分代谢分析 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003.
- [8] 庞焕, 汪海林, 富力, 等. 20(R)-人参皂苷-Rg₃ 人体药代动力学研究 [J]. 药理学报, 2001, 36(3): 170-173.
- [9] 顾轶, 王广基, 孙建国, 等. LC-MS 法测定 Beagle 犬血浆中人参皂苷 20(R)-Rh₂ 及其药代动力学研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(3): 256-260.
- [10] 赵雷, 陈昕, 陈晓. 肠内菌对人参皂苷 Rb₁ 的代谢特点 [J]. 长春中医药大学学报, 2004, 20(1): 45-49.
- [11] WKarikura M, Miyase T, Tanizawa H, et al. Studies on absorption, distribution, excretion and metabolism of Ginseng saponins. The decomposition of ginsenoside-Rb₂ in the stomach of rats [J]. Chem Pharm Bull, 1991, 39(2): 400-404.
- [12] WKarikura M, Miyase T, Tanizawa H, et al. Studies on absorption, distribution, excretion and metabolism of Ginseng saponins. The decomposition of ginsenoside-Rb₂ in the large intestine of rats [J]. Chem Pharm Bull, 1990, 38(10): 2859-2861.
- [13] Hasegawa H, Sung J H, Matsumiya S, et al. Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria [J]. Planta Med, 1996, 62: 453-457.
- [14] Hasegawa H, Sung J H, Benno Y. Role of human intestinal Prevotella oris in hydrolyzing ginseng saponin [J]. Planta Med, 1997, 63: 436-440.
- [15] 杨柳, 许舜军, 曾星, 等. 大鼠尿中人参皂苷 Rd 及其代谢物的 LC-MS 研究 [J]. 药科学报, 2006, 41(8): 742-746.
- [16] Bea E A, Shin J E, WKim D H. Metabolism of ginsenoside-Re by human intestinal microflora and its estrogenic effect [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(10): 1903-1908.
- [17] 王毅, 刘铁汉, 王巍, 等. 肠内菌群对人参皂苷 Rg₁ 的代谢转化作用的研究 [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(3): 188-190.
- [18] Odani T, Tanizawa H, Takino Y. Studies on the absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. Decomposition of ginsenoside-Rg₁ and Rb₁ in the digestive tract of rats [J]. Chem Pharm Bull, 1983, 31(10): 3691-3697.
- [19] Takino Y, Odani T, Tanizawa H, et al. Studies on the absorption, distribution, excretion and metabolism of Ginseng saponins. Quantitative analysis of ginsenoside-Rg₁ in rats [J]. Chem Pharm Bull, 1982, 30(6): 2196-2201.
- [20] 陈英杰, 荻原幸夫. 20(S)-人参皂苷-Rg₂ 的代谢产物研究 [J]. 沈阳药学院学报, 1987, 4(3): 202.
- [21] Bae E A, Han M J, Choo M W K, et al. Metabolism of 20(S)-and 20(R)-ginsenoside Rg₃ by human intestinal bacteria and relation to in vitro biological activities [J]. Biol Pharm Bull, 2002, 25(1): 58-63.

(上接第 279 页)

用^[8]。本实验表明, PB-L Y 可以使 HeLa 细胞的细胞周期阻滞在 G₂ + M 期, 而不是阻滞在 G₁ 期, 同时 p21 mRNA 的表达亦是减少的, 说明 PB-L Y 可能抑制 p21 基因的表达, 通过 p53 非依赖性方式使 HeLa 细胞周期阻滞在 G₂ + M 期。

综上所述, 本实验证明了 PB-L Y 可能是通过增加 HeLa 细胞 p53 基因的表达, 同时减少 p21 的表达, 使 HeLa 细胞周期阻滞在 G₂ + M 期, 发挥抗肿瘤作用, PB-L Y 作为一种新型的抗肿瘤药物, 具有一定的开发前景, 其作用机制仍需进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 熊斌, 雷志勇, 陈虹, 等. 土槿乙酸衍生物 PBA-D1 诱导 HeLa 细胞凋亡及其机制 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(7): 867-871.
- [2] Liu B, Chen H, Lei Z Y, et al. Studies on anti-tumour activities of pseudolaric acid-B (PLAB) and its mechanism of action [J]. J Asian Nat Prod Res, 2006, 8(3): 241-252.
- [3] Gong X F, Wang M W, Tashiro S, et al. Pseudolaric acid B induces apoptosis through p53 and Bax/Bcl-2 pathways in human melanoma A375-S2 cells [J]. Arch Pharm Res, 2005, 28(1): 68-72.
- [4] 姚逸临. 肿瘤抑制基因 p53 的研究进展 [J]. 广东医学, 2006, 27(8): 1263-1265.
- [5] Damia G, Broggin M. Improving the selectivity of cancer treatments by interfering with cell response pathways [J]. Eur J Cancer, 2004, 40: 2550-2559.
- [6] Hofseth L J, Hussain S P, Harris C C, et al. p53: 25 years after its discovery [J]. Trends Pharmacol Sci, 2004, 25: 177-181.
- [7] 吴艳萍, 李立平, 张颖, 等. 细胞周期调控分子与肿瘤关系的研究进展 [J]. 军医进修学院学报, 2006, 27(4): 306-308.
- [8] Hou X W, Ma Q Y, Gao Y F, et al. The expression and significance of p53 and p21 (WAF1/CIP1) in thyroid carcinoma [J]. Acad J XJTU, 2005, 17(1): 86-89.